4

Ueber Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen und ihre forensische Bedeutung.

Von Prof. E v. Dungern in Heidelberg.

Sonderdruck aus der Münchener medizinischen Wochenschrift
No. 6, 1910.

(Verlag von J. F. Lehmann in München.)

Aus dem Institut für Krebsforschung der Universität Heidelberg
(Direktor: Wirkl. Geheimrat Czerny).

Ueber Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen und ihre forensische Bedeutung.*)

Von Prof. E. v. Dungern.

Wenn man protoplasmatische Substanzen irgend welcher Art in einen fremden Tierkörper einführt, so treten einige Zeit später meist kritisch neue Substanzen im Blutplasma dieses Tieres auf und diese haben die auffallende Eigenschaft, in ganz spezifischer Weise mit den zur Injektion benutzten Stoffen zu reagieren. Man nennt die auslösende Substanz Antigen, die neu auftretende Antikörper. Es lassen sich tausende verschiedene Antikörper darstellen, von denen jeder mit dem zugehörigen Antigen und nur mit diesem reagiert. Man kann daher mit Hilfe eines Antikörpers feststellen, ob in einer Flüssigkeit von unbekannter Konstitution das zugehörige Antigen sich vorfindet. Es hat sich nun gezeigt, dass die Antigene bei den einzelnen Tierarten im allgemeinen verschieden sind. Daneben finden sich allerdings auch solche vor, die mehreren Tierarten gemeinschaftlich sind. Es gelingt aber leicht durch verschiedene Methoden streng artspezifische Antikörper zu erhalten und damit die Arten serologisch zu charakterisieren. Bekanntlich werden diese Methoden forensisch verwertet; man kann z. B. menschliches Eiweiss auch in geringen Mengen von Eiweiss anderer Tierarten unterscheiden, selbst wenn diese dem Menschen nahe verwandt sind.

Es frägt sich nun weiter, ob auch die geringeren Verschiedenheiten, die innerhalb der Art bei den einzelnen Individuen in der anatomischen Struktur erkannt werden, in einer serologisch nachweisbaren biochemischen Verschiedenheit begründet sind. Wenn die Antikörper von einem Individuum einer fremden Tierart geliefert werden, so lassen sich meist keine Unterschiede erkennen. Benützt man dagegen als Antigen das Blut eines Individuums derselben Tierart, so kann es zur Bildung von Antikörpern kommen, ohne dass deren Wirkung sich auf das Blut aller Individuen gleichmässig erstreckt. Man nennt diese Antikörper Isoantikörper im Gegen-

*) Vortrag, gehalten im naturhistorisch-medizinischen Verein in Heidelberg. Die genauere Publikation der Versuchsergebnisse von v. Dungern und Hirschfeld erfolgt in der Zeitschrift für Immunitätsforschung.

satz zu den Heteroantikörpern, die mit Antigenen fremder Tierarten reagieren. Es zeigt sich eine Spezifität innerhalb der Art. Ehrlich und Morgenroth haben schon vor Jahren bei Ziegen solche Versuche ausgeführt. Sie fanden als Hauptgesetzmässigkeit, dass das Blut des Antikörper liefernden Tieres in allen Fällen unempfindlich ist. Im übrigen verhielten sich die Sera von 3 Ziegen, die nach der Vorbehandlung mit Ziegenblut hämolytische Antikörper geliefert hatten, qualitativ verschieden. Andere Ziegen bildeten überhaupt kein Hämolysin. Ich habe ähnliche Versuche mit Dr. Hirschfeld zusammen bei Hunden vorgenommen und es ist uns gelungen, die Gesetzmässigkeit festzustellen, nach welcher die Bildung der Isoantikörper erfolgt. Wir haben in einigen Fällen nach der peritonealen Einspritzung von Hundeblut in verschiedene Hundeindividuen Agglutinine bekommen, die nicht bloss das zur Injektion verwandte Blut, sondern auch andere Blutsorten, nicht aber das eigene Blut agglutinierten. Wir erzielten im wesentlichen zweierlei Agglutinine. Durch Absorptionsversuche konnte nachgewiesen werden, dass die Blutsorten, die nicht agglutiniert werden, auch nicht befähigt sind, das Agglutinin dem Serum zu entziehen. Man muss daher annehmen, dass jedem der beiden Agglutinine ein bestimmter Bestandteil in den Blutkörperchen entspricht, der nicht bei allen Blutkörperchen vorkommt. Die Hundeblutkörperchen können demnach neben denjenigen Bestandteilen, welche für die ganze Art charakteristisch sind, auch noch solche enthalten, die nur bei einem Teil der Individuen zur Ausbildung gelangen. Wir sprechen daher von der Struktur A und der Struktur B, denen die Agglutinine α und β entsprechen. Wir fanden bei unseren Untersuchungen alle 4 möglichen Kombinationen von A und B. Es kann entweder A allein vorhanden sein, oder B allein, oder beide, oder keines. Am häufigsten tritt nur eine Struktur allein auf. Die Untersuchungen zeigten, dass nach der Einführung von Hundeblut nur dann ein Agglutinin auftritt, wenn das eingeführte Blut einen Bestandteil enthält, welcher im Blute des Versuchtstieres nicht vorkommt. Wir erhielten bei Hunden mit Blut der Gruppe A Agglutinine gegen B, bei denen der Gruppe B Agglutinine gegen A, bei Hunden, deren Blut gar nicht agglutinabel war, also weder A noch B enthielt, beide Agglutinine, in allen Fällen aber nur dann, wenn das eingeführte Blut A oder B enthielt. Solches Blut, das für beide Agglutinine α und β unempfindlich war, also weder A noch B enthielt, vermochte bei unseren zahlreichen Versuchen in keinem Falle irgend ein Agglutinin auszulösen. Wir können daraus mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen, dass alle anderen Bestandteile der Hundeblutkörper ausser A und B

allen Hunden gemeinsam sind. Man konnte somit innerhalb der Art noch Gruppierungen von Hunden mit gleicher Struktur der Blutkörper feststellen. Auffallenderweise bestand keine Paralellität dieser Eigentümlichkeiten und der anatomischen Struktur: Hunde der verschiedensten Rassen gehörten oft derselben Gruppe an, gleichrassige Hunde liessen Unterschiede in der biochemischen Struktur ihres Blutes erkennen. Man sieht also die auffallende Erscheinung, dass die Blutkörperchen unabhängig von anderen Eigenschaften variieren. Bei anderen Tierarten haben wir die Versuche noch nicht abgeschlossen. Beim Menschen lassen sich solche Immunisierungsversuche schwer vornehmen. Man kann hier jedoch auch ohne spezifische Vorbehandlung mit Menschenblut Variationen des Blutes innerhalb der Art erkennen. Landsteiner hat nämlich für die Agglutinine, die ohne Vorbehandlung im Serum normaler Menschen vorkommen, Verhältnisse festgestellt, die unsern Befunden entsprechen. Er zeigte, dass es zweierlei Isoagglutinine gibt, die entweder isoliert oder vereint im Serum vorhanden sind. Die Blutkörperchen sind immer für dasjenige Agglutinin unempfindlich, das sich im zugehörigen Serum vorfindet. Auch wir haben bis jetzt nur zwei Agglutinine vorgefunden, und was die Blutkörperchen anbetrifft, genau wie bei den Hunden, die 4 Möglichkeiten der Gruppierung konstatiert. Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf 71 Familien mit 342 Personen. In 35,3 Proz. fanden wir keine spezifische Gruppe, in 4,6 Proz. beide Gruppen. Isoliert kommt die eine Gruppe viel häufiger wie die andere vor, wir nennen sie A und zwar in 47,6 Proz., die andere B dagegen in 12,2 Proz. Wir haben diese Strukturen A und B also erkannt auf Grund von Agglutininen, die ohne Vorbehandlung bei Menschen vorkommen. Es wäre möglich, dass man durch Vorbehandlung von Menschen mit Menschenblut noch weitere Bestandteile entdecken könnte, die nicht bei allen Menschen vorkommen. Da Immuniserungsversuche mit Menschenblut bei Menschen jedoch nicht vorgenommen worden sind, so können wir nicht mit Sicherheit behaupten, dass das Blut der Menschen nur in den 4 Variationen der Kombinationen der Bestandteile A und B vorkommt. Im Gegenteil, andere Beobachtungen, die wir gemacht haben, sprechen dafür, dass noch andere individuelle Verschiedenheiten in den Blutkörperchen vorkommen. Ich habe mit Coca gefunden, dass die Blutkörperchen in verschiedenen isotonischen Salzlösungen sich sehr verschieden verhalten können. Die Hauptunterschiede sind artspezifisch, es kommen jedoch auch solche innerhalb der Art zur Beobachtung. Die Unterschiede, die man hierbei findet, sind unabhängig von den Strukturen A und B. Auch

das Serum eines niederen Affen agglutinierte die Blutkörperchen der Menschen sehr verschieden stark. 4 Blutsorten der Gruppe B wurden sehr schwach, 5 Blutsorten der Gruppe A wurden viel stärker beeinflusst. Die Agglutination war aber auch stark bei einzelnen Blutsorten, welche weder A noch B enthielten. Die Blutkörperchen von 3 niederen Affen, die uns zur Verfügung standen, besassen die Strukturen A und B des menschlichen Blutes nicht. Sie wurden durch verschiedene menschliche Sera stark agglutiniert, durch andere dagegen nicht. Durch Absorptionsversuche liess sich jedoch nachweisen, dass die Agglutination nicht durch die gleichen Agglutinine bedingt wird, die auf Menschenblut einwirken. Auch die spezifischen Gruppen A und B der Hundeblutkörperchen sind von den menschlichen Strukturen A und B vollkommen verschieden. Alle Arten von Hundeblutkörperchen werden durch ein menschliches Serum in gleicher Weise agglutiniert und ebenso werden alle Sorten von menschlichen Blutkörperchen von dem Hundeserum gleichmässig beeinflusst, dabei wirkt auch solches Menschenserum auf Hundeblut, das gar kein Agglutinin für Menschenblut enthält. Man findet ja in tierischem Serum eine ganze Schar von verschiedenen Agglutininen, die alle verschieden auf das Blut fremder Tierarten einwirken. Von all diesen Agglutininen sind unsere Agglutinine, soweit wir geprüft haben, verschieden. Wie diese natürlichen Antikörper des Blutplasmas entstehen, ist noch nicht aufgeklärt. Auch für die menschlichen Agglutinine, die auf Menschenblut einwirken, konnten wir die Art der Auslösung nicht erkennen. Man kann daran denken, dass die Strukturen A und B, auf die sie wirken, irgendwo im Körper vorhanden sind und andere Zellen zur Antikörperproduktion veranlassen. Die Absorptionsversuche, die wir vornahmen, haben jedoch ergeben, dass weder in der Leber, noch in der Niere, noch in den bösartigen Geschwülsten die spezifischen Strukturen vorhanden sind, wenn sie im Blute fehlen. Bei Neugeborenen sind sie, wie schon Halban und Landsteiner zeigten, ebenso wie andere Agglutinine, häufig noch nicht vorhanden, trotzdem fanden wir die spezifischen Strukturen des Blutes A und B bereits ausgeprägt [1]. Es geht daraus mit Sicherheit hervor, dass es nicht die Agglutinine sind, die primär entstehen und dadurch die Strukturen der Blutkörperchen modifizieren. Die spezifischen Strukturen der Blutkörperchen bilden sich also unabhängig von den Agglutininen aus.

---

[1] Auch bei einem Erwachsenen, dessen Blutkörper für α unempfindlich waren, fehlte das Agglutinin α im Serum, während β vorhanden war.

Wir haben nun noch weiter untersucht, in welcher Weise diese biochemischen Eigenschaften der Zellen vererbt werden. Bei Hunden untersuchten wir eine Familie. Wir paarten eine deutsche Schäferhündin, deren Blut die Gruppe A besass mit einem Schnauzer mit Blut der Gruppe B. Wir erhielten 4 Junge und untersuchten das Blut mit einem vom Vater gegen Mutterblut und einem zweiten von der Mutter gegen Vaterblut gelieferten Agglutinin. Das Blut des einen Jungen verhielt sich wie das mütterliche, das Blut des zweiten besass sowohl die spezifischen Bestandteile des mütterlichen wie die des väterlichen Blutes, im Blute der beiden anderen war weder A noch B vorhanden, es wurde weder durch Agglutinin β noch durch Agglutinin α beeinflusst, und rief bei 8 geimpften Hunden keine Agglutininbildung hervor. Auch in diesem Falle war kein Zusammenhang mit anatomischen Eigenschaften des Körperbaues zu konstatieren. Das Junge 2 war dem Vater ähnlich, die übrigen zeigten, was den Knochenbau und die Behaarung anbetrifft, die Eigenschaften der beiden Eltern. Eine Gesetzmässigkeit liess sich natürlich aus dieser einen Familie noch nicht ableiten, da wir die Grosseltern nicht kennen. Wir sind dann aber zu Versuchen an Menschen übergegangen und haben ein grösseres Material bearbeitet, indem wir die normalen Isoagglutinine zur Erkennung der Strukturen A und B benutzten. Man lässt einige Tropfen Blut in isotonische NaCl-Lösung mit 0,5 proz. Natrium citricum einfliessen und vereinigt diese Blutsuspension dann einerseits mit einem menschlichen Serum, das nur Agglutinin α und andererseits mit einem menschlichen Serum, das nur Agglutinin β enthält. Wir untersuchten bis jetzt 71 Familien mit 342 Personen, wobei wir besonders in akademischen Kreisen in dankenswerter Weise Unterstützung fanden. So gelang es schon einige Sicherheit über den gesetzmässigen Ablauf der Vererbung der biochemischen Eigenschaften des Blutes zu gewinnen. Es zeigte sich folgendes:

Wenn beide Eltern den Bestandteil A oder B in den Blutkörpern nicht enthalten, so tritt er niemals bei den Kindern auf. Wenn die beiden Eltern die Struktur A besitzen, so findet man diese im allgemeinen auch bei sämtlichen Kindern vor. Es gibt aber Ausnahmen, hin und wieder fehlt der Bestandteil bei dem einen oder dem anderen Kind, auch wenn er bei beiden Eltern vertreten ist. Das gleiche Verhalten gilt auch für die seltenere Struktur B.

Am häufigsten sind die Fälle, bei denen A oder auch B bei dem einen der Eltern vorkommt, bei dem andern aber fehlt. Das Blut der Kinder verhält sich dann in Bezug auf den Bestandteil entweder wie das mütterliche oder wie das väter-

liche. Es ist jedoch zu konstatieren, dass eine grössere Anzahl der Kinder dann im Besitze der spezifischen Struktur ist. In einigen Fällen kommt der betreffende Bestandteil bei sämtlichen Kindern vor.

Als Hauptresultat ist zu erwähnen, dass niemals eine Gruppe bei den Kindern erscheint, die nicht bei den Eltern vertreten ist. Es ist daher wohl möglich, die Blutuntersuchung forensisch zu verwerten. Es muss in einzelnen Fällen gelingen, die Zugehörigkeit eines fremden Kindes zu einer Familie sicher auszuschliessen. Wenn das Blut von Kind und Mutter bekannt ist, so kann es möglich sein, unter mehreren Männern den Vater zu erkennen. Es gelingt dies dann, wenn das Kind eine Struktur A oder B besitzt, welche bei der Mutter nicht vorkommt. Dieser Bestandteil muss dann im Blute des richtigen Vaters zu finden sein.

Die Methode liesse sich noch weiter ausbilden, da man z. B. mit Affenserum eine weitere Differenzierung vornehmen kann.[3])

Was die Vererbungsgesetze betrifft, die hier Geltung haben, so lassen sich die Beobachtungen gut auf die Mendelsche Regel zurückführen. Die von Mendel zuerst beobachtete Vererbungsart bezieht sich auf solche Fälle, bei denen zwei in Bezug auf eine Eigenschaft verschiedene Individuen sich paaren. Die Gesetzmässigkeit besteht darin, dass zunächst in der ersten Bastardgeneration alle Kinder gleich sind, dann aber in der zweiten Bastardgeneration die Eigenschaften der Grosseltern wieder getrennt zum Vorschein kommen, wobei die Hälfte der Individuen sich so verhält, wie die Grosseltern, die zweite dagegen wie die erste Bastardgeneration. Bei Pflanzen hat man die Gültigkeit dieser Regel bei einer grossen Anzahl von Fällen konstatiert. Bei Tieren gibt es nur wenige Beispiele, bei denen die Mendelsche Art der Vererbung exakt nachgewiesen werden konnte. Nehmen wir als Beispiel die Vererbungsart bei der Paarung eines schwarzen und eines weissen Axolotls, die beide reinen Rassen angehören. Die Nachkommen dieser Individuen sind alle gleich und zwar dunkel gefärbt. Sie sind äusserlich von den rein-

---

[3]) Anmerkung bei der Korrektur: Weitere Untersuchungen haben diese Vermutung bestätigt. Wir haben mit dem Serum mancher niederen Affen einen weiteren häufig, aber nicht immer, in den menschlichen Blutkörpern vorkommenden Bestandteil differenzieren können, der von A und B verschieden ist. Die Vererbung dieser Struktur C scheint nach derselben Regel vor sich zu gehen. Auch sonst liessen sich manchmal durch modifizierte menschliche Sera noch weitere feinere Differenzierungen vornehmen. Es ist daher zu erwarten, dass die Methode in vielen Fällen forensisch verwertbar sein wird.

rassigen schwarzen Axolotl nicht zu unterscheiden. Pflanzt man die Bastarde durch Inzucht weiter fort, so erhält man ¾ schwarze und ¼ weisse Axolotl. Unter den schwarzen verhält sich ⅓ so wie schwarze Axolotl aus reiner Zucht, die anderen ⅔, also die Hälfte aller Individuen dieser Generation, gibt genau so wie die erste Bastardgeneration bei weiterer Paarung wieder ¾ schwarze und ¼ weisse. Es ist also zu konstatieren, dass bei den schwarzen Bastarden der ersten Generation ausser der sichtbaren Eigenschaft Schwarz auch noch die Eigenschaft Weiss im Keimplasma vorhanden ist. Man nennt die äusserlich sichtbare die dominante Eigenschaft, die verdeckte rezessiv. Bei der Bildung der Keimzellen bleiben die beiden Eigenschaften, wie man annehmen muss, niemals kombiniert, sie gehen auseinander, so dass die eine Keimzelle die dominante Eigenschaft Schwarz, die andere die rezessive Eigenschaft Weiss enthält. Bei der weiteren Fortpflanzung treten dann wieder weisse und schwarze Eigenschaften zusammen. Kommt eine schwarze Keimzelle mit einer schwarzen zusammen, so erhält man ein reinrassig schwarzes Individuum. Kommt eine weisse mit einer weissen zusammen, so erhält man ein reinrassig weisses Individuum. Vereinigt sich aber ein Keim mit der Eigenschaft schwarz mit einem Keim mit der Eigenschaft weiss, so erhält man die schwarzen Bastarde die rezessiv die Eigenschaft weiss enthalten.

Bei unseren Untersuchungen verfügen wir leider nur über wenige Grosseltern. Die Beobachtungen stimmen jedoch auch zahlenmässig so gut mit der Mendelschen Art der Vererbung, dass wir trotz dieses Mangels mit grösster Wahrscheinlichkeit die Vererbungsart der Strukturen A und B auf die Mendelsche Regel zurückführen können. Die Beobachtungen sprechen zunächst dafür, dass A und B sich gegenseitig nicht beeinflussen. Da A in 47,6 Proz., B in 12,2 Proz. der Fälle isoliert vorkommt, so müssen der Wahrscheinlichkeit gemäss, wenn A und B von einander unabhängig sind, A und B zusammen in $\frac{47{,}6 \,.\, 12{,}2 \text{ Proz.}}{10\,000} = 5{,}8$ Proz. der Fälle auftreten. Die gefundene Zahl beträgt 4,6 Proz. Es besteht somit kein Gegensatz zwischen der Struktur A und der Struktur B. Wir haben daher das Auftreten von A und B isoliert zu untersuchen. Nach der Mendelschen Regel handelt es sich also um ein Eigenschaftspaar A und nicht A (entsprechend schwarz und weiss bei den Axolotl) und um ein Eigenschaftspaar B und nicht B. A und nicht A, B und nicht B beeinflussen sich entsprechend der Mendelschen Regel. A und B sind dominant; nicht A und nicht B sind rezessiv.

Wenn ein reines A und ein reines nicht A sich vereinigen, so wird man bei allen Kindern A konstatieren, wobei bei allen Individuen nicht A rezessiv vorhanden ist. Wir haben solche Familien öfters angetroffen. Kombiniert man dagegen ein unreines A, das rezessiv nicht A enthält mit einem nicht A, so muss die Hälfte der Kinder ein unreines A bekommen, die andere Hälfte ein nicht A. Wir konnten durch Untersuchung des Blutes der Grosseltern in einzelnen Fällen unsere Voraussetzung, dass der Träger der Struktur A oder B nicht A oder nicht B rezessiv enthalten muss, bestätigen. Bei den meisten Familien fehlen uns zur Feststellung, ob A rein oder unrein ist, die Ahnen. Die Zahlen stimmen aber so gut, dass sie unsere Voraussetzung, dass hier die Mendelsche Regel gilt, durchaus bestätigen. Ich möchte Ihnen die Zahlenverhältnisse bei dieser Kombination daher vorführen. Wir haben 43 Familien untersucht, bei denen das Blut des einen der Eltern A das des anderen nicht A enthielt. Unter 115 Kindern besassen die Struktur 74, also 64,3 Proz. Wir untersuchten nun, welche Zahl nach der Mendelschen Regel zu erwarten ist. Wenn A immer rein wäre, so hätten wir 100 Proz. zu erwarten; wenn A immer unrein wäre, so hätten wir 50 Proz. zu erwarten. Wir haben nun mit der Wahrscheinlichkeit zu rechnen, dass $^2/_3$ aller A unrein ist und $^1/_3$ rein. Die gesuchte Zahl liegt demnach bei 66,6 Proz. Gefunden haben wir 64,3 Proz. Für die Gruppe B ist genau dasselbe zu konstatieren. Wir haben 16 derartige Familien mit 39 Kindern; 20 davon haben B und 19 nicht B. Da fast in allen diesen Familien auch nicht B auftritt, so haben wir hier mit unreinem B zu rechnen. Das ist auch nicht wunderbar, da B bloss in 17 Proz. aller Fälle vorkommt. Wir haben daher ungefähr 50 Proz. zu erwarten und diese Zahl stimmt mit der gefundenen überein.

Ganz ähnliche Berechnungen lassen sich für die anderen Kombinationen anstellen. Wenn beide Eltern A besitzen, dann wird nicht A nur dann auftreten können, wenn A bei beiden Eltern unrein ist. Die Tatsache, dass nicht A bei dieser Kombination auftritt zeigt schon mit Sicherheit an, dass nicht A als rezessive Eigenschaft vorhanden sein kann. Dagegen tritt A und B niemals bei den Kindern auf, wenn sie bei den Eltern nicht vorhanden sind; nicht A und nicht B sind immer rein. Gerade diese Tatsache, dass A und B niemals rezessiv sind, erlaubt es ja, den Nachweis dieser Strukturen forensisch zu verwerten.

Redakteur:
Dr. Bernhard Spatz
Arnulfstrasse 26.

MÜNCHENER

Verlag:
J. F. Lehmann
Paul Heyse-Strasse 26

MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN FÜR AMTLICHE UND PRAKTISCHE ÄRZTE.

Herausgegeben von

O. v. Angerer, Ch. Bäumler, H. Curschmann, O. Eversbusch, H. Helferich, L. v. Krehl, W. v. Leube, G. v. Merkel, J. v. Michel, Fr. Moritz, Fr. v. Müller, F. Penzoldt, B. Spatz, F. v. Winckel.

E. Mühlthaler's Buch- und Kunstdruckerei A.G., München.